

N -(3,4-次甲二氧桂皮酰基)-哌啶的 晶体结构测定

林 光 大

(中国科学院上海生物化学研究所)

沈 福 苓 郑 启 泰

(中国科学院生物物理研究所)

1981年6月17日收到

提 要

一种临床使用的抗癫痫药物—— N -(3,4-次甲二氧桂皮酰基)-哌啶的晶体结构已被测定。化学式为 $C_{15}H_{17}O_3N_1$ ，属正交晶系，空间群为 $D_2^1-P2_12_12_1$ 。晶胞参数 $a = 24.338(4)\text{\AA}$ ， $b = 8.558(2)\text{\AA}$ ， $c = 6.217(2)\text{\AA}$ 。晶胞内分子数 $z = 4$ 。用 PW-1100 四圆衍射仪收集衍射强度数据。以直接法 (MULTAN-78) 测定分子结构， $R = 0.2469$ 。本文还对测定桂皮酰胺类化合物空间结构的意义作了讨论。

一、引 言

N -(3,4-次甲二氧桂皮酰基)-哌啶(商品名“抗痫灵”)是由北京医学院药学系合成的一种抗癫痫药物，分子式为 $C_{15}H_{17}O_3N_1$ 。该药物能抑制中枢神经，具有明显的抗惊作用^[1]。临床实践证明它对某些类型的癫痫患者确有疗效^[2]。为了探索此类药物的立体化学结构与生理活性的关系，我们利用X射线衍射的方法测定了它的晶体结构。

二、方法与结果

衍射用单晶样品由北京医学院药学系提供。晶体无色透明。用 Weissenberg 照相法测定其 Laue 对称型为 mmm ，属正交晶系。衍射的系统消光规律为 h_{00} ， $h = 2n + 1$ ； $0k0$ ， $k = 2n + 1$ ； $00l$ ， $l = 2n + 1$ 。由此确定其空间群为 $D_2^1-P2_12_12_1$ 。晶胞内分子数 $z = 4$ 。晶胞参数 $a = 24.338(4)\text{\AA}$ ， $b = 8.558(2)\text{\AA}$ ， $c = 6.217(2)\text{\AA}$ 。

用 PW-1100 四圆衍射仪收集衍射强度数据。X射线辐射为 $CuK\alpha$ ，石墨单色器 $\theta_M = 13.3^\circ$ 。测量过程采用 $\omega-2\theta$ 步进扫描， θ 范围为 $3-68^\circ$ 。选择 (812) 衍射作为强度计数的监察点。收集区域的最大指标 $h_{\max} = 29$ ， $k_{\max} = 10$ ， $l_{\max} = 7$ 。独立衍射点数 1427 个。

晶体结构分析采用直接法 (MULTAN-78 程序)。Wilson 统计给出平均温度因子

$B = 4.4806 \text{ \AA}^2$, 比例因子 $K = 0.0215$. $|E_h|$ 的有关统计分布值符合非中心对称结构, 与实验测定的结果一致. 在确定相位过程中, 选择 $E \geq 1.47$ 的 168 个最大值衍射 ($E_{\max} = 3.57$), 得到 1865 个 Σ_2 关系式. 由收敛图确定起始套反射为

h	k	l	ϕ	
7	0	3	90°	} 固定原点反射
6	0	1	90°	
6	1	0	360°	
2	2	5		} 附加反射
1	7	1		
0	5	2		
2	2	5		
				固定对映体反射

经幻数运算, 由起始套反射求得十二套可能的相位值. 它们对应的品质因素值列于表 1. 其中第二套的品质因素最优, 对应正确相位值的可能性最大. 由这套相位值作 Fourier 综合, 计算 E 图. 从所得的峰表中按峰重选择十个原子坐标作 Karle 迭代, 得到全部十九个

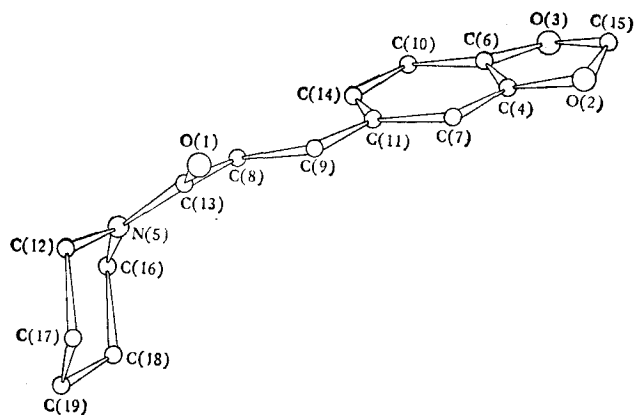


图 1

表 1

套 号	绝对品质因素	ψ_0	R_{Karle}	综合品质因素
1	0.7630	1.722	32.58	1.0533
2	0.9233	1.205	23.72	2.9348
3	0.7838	1.633	32.00	1.2605
4	0.6324	1.438	32.21	0.8955
5	0.8241	2.246	32.96	0.7552
6	0.8484	2.225	32.64	0.8886
7	0.7286	1.642	33.20	0.9464
8	0.6673	1.441	32.83	0.9522
9	0.7232	1.407	28.84	1.5653
10	0.7834	1.133	28.59	2.0431
11	0.6383	1.210	33.94	0.9510
12	0.8517	1.401	29.16	1.9809

表 2

原子序号	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
O(1)	0.3737	0.6307	0.2592
O(2)	0.3047	0.3888	-0.2873
O(3)	0.2804	0.3149	-0.6292
C(4)	0.3128	0.2353	-0.3041
N(5)	0.4191	0.4758	0.0321
C(6)	0.2948	0.1871	-0.5068
C(7)	0.3342	0.1273	-0.1562
C(8)	0.3682	0.7042	-0.0950
C(9)	0.3592	0.8538	-0.0570
C(10)	0.2990	0.0338	-0.5663
C(11)	0.3385	0.9689	-0.2131
C(12)	0.4349	0.3743	0.1960
C(13)	0.3865	0.5972	0.0705
C(14)	0.3223	0.9268	-0.4197
C(15)	0.2782	0.4322	-0.4641
C(16)	0.4459	0.4560	-0.1671
C(17)	0.4952	0.3934	0.2353
C(18)	0.5079	0.4759	-0.1389
C(19)	0.5294	0.3761	0.0209

非氢原子位置。根据已知的化学信息,将它们分类,再作一轮加权 Fourier 综合,即得该化合物的粗结构, $R = 0.2469$ 。表 2 列出了全部非氢原子的分数坐标值。图 1 表示该化合物沿 c 轴投影的分子结构图。

桂皮酰胺类化合物具有多种生理功能。不同的化学结构或其异构体呈现不同的,甚至相反的生理活性,如强抗惊作用、弱抗惊作用以及使中枢神经兴奋而增强惊厥的作用等^[1,3,4]。此结构与功能的依赖关系取决于这类药物与受体相互作用的机制。然而,目前有关这方面的研究工作还很少。无疑地,用 X 射线衍射方法确定这类化合物的空间结构将有助于这个问题的分析^[5]。因为只有清楚了解这一系列功能不同的化合物分子的空间结构和电子结构之后,才能为推测受体活性中心的模式提供依据。

伍伯牧、窦士琦帮助收集数据,郑朝德帮助处理数据,庄熙孟帮助复制结构图,曹天钦教授审阅并修改此稿,谨致谢意。

参 考 文 献

- [1] 张晓晖等,北京医学院学报, **12**(2) (1980), 83.
- [2] 北京医学院附属医院人民医院内科癫痫门诊,中华内科杂志, **2**(6) (1977), 321.
- [3] A. Balsamo *et al.*, *J. Med. Chem.*, **18**(1975), 842.
- [4] A. Balsamo *et al.*, *J. Med. Chem.*, **20**(1977), 48.
- [5] 千金子等,物理学报, **30**(1981), 418.

THE STRUCTURE DETERMINATION OF 3,4-METHYLENEDIOXY-CINNAMOYL PIPERIDIDE

LIN GUANG-DA

(*Shanghai Institute of Biochemistry, Academia Sinica*)

SHEN FU-LING ZHENG QI-TAI

(*Institute of Biophysics, Academia Sinica*)

ABSTRACT

The crystal structure of 3, 4-methylenedioxy-cinnamoyl piperidide, a clinical antiepileptic remedy, was determined. The molecular formula is $C_{15}H_{17}O_2N_1$. The crystal belongs to the orthogonal system. The space group is $D_2^4-P2_12_12_1$. The lattice parameters are: $a = 24.338 (4) \text{ \AA}$, $b = 8.558 (2) \text{ \AA}$, $c = 6.217 (2) \text{ \AA}$, and $Z = 4$. The intensity data were collected on PW-1100 automated four-circle diffractometer. The structure was solved by the direct method (MULTAN-78), $R = 0.2469$. The significance of the structural determinations of Cinnamamides was also discussed.